

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-255280

(43)Date of publication of application : 21.10.1988

(51)Int.Cl.

C07D487/04

A61K 31/40

(21)Application number : 62-089010

(71)Applicant : NIPPON REDARI KK

(22)Date of filing : 11.04.1987

(72)Inventor : AOYANAGI SAKAE
MATSUNAGA HIROSHI
TAMAI SEI
NAGASE YUUNOSUKE
HIKITA MUNEO
NAGAO YOSHIMITSU

(54) (1R,5S,6S)-2-SUBSTITUTED-6-((R)-1-HYDROXYETHYL)-1-METHYL-CARB APENEM-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

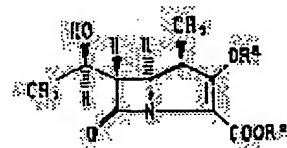
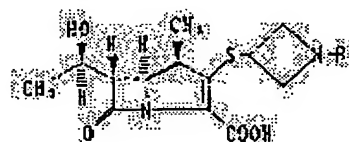
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I (R1 is H, formimidoyl or acetimidoyl) or a salt thereof.

EXAMPLE: (1R,5S,6S)-2-(3-Azetidinyl) thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-carba penem-3-carboxylic acid.

USE: Useful as an antibacterial agent showing strongly antibacterial activity and excellent resistance to β -lactamase and effective for treating and preventing microbisms caused by various pathogenic bacteria. Preferably being parenterally administered in the form of injection.

PREPARATION: A compound shown by formula II (R2 is carboxyl protecting group; Ra is acryl) is reacted with a mercapto reagent shown by formula III (Rb is amino-protecting group) and the protecting groups R2 and Rb are removed from the reaction product to give a compound shown by formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭63-255280

⑫ Int.Cl.⁴

C 07 D 487/04
A 61 K 31/40

識別記号

1 3 4
A D Z

庁内整理番号

7430-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)10月21日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全18頁)

⑭ 発明の名称 (1R, 5S, 6S)-2-置換-6-[(R)-1-ヒドロキシ
エチル]-1-メチル-カルバベネム-3-カルボン酸誘導体

⑮ 特 願 昭62-89010

⑯ 出 願 昭62(1987)4月11日

⑰ 発 明 者	育 柳	栄	埼玉県志木市館2-3-6-1004
⑰ 発 明 者	松 永	浩	埼玉県新座市新座3-6-3-307
⑰ 発 明 者	玉 井	聖	東京都狛江市元和泉2-21-3
⑰ 発 明 者	長 瀬	祐之助	東京都練馬区西大泉3-2-7
⑰ 発 明 者	疋 田	宗 生	埼玉県富士見市針ヶ谷中通303-201
⑰ 発 明 者	長 尾	善 光	京都府宇治市五ヶ庄官有地(番地なし)
⑰ 出 願 人	日本レダリー株式会社		東京都中央区京橋1丁目10番3号
⑰ 代 理 人	弁理士 小田島 平吉		外1名

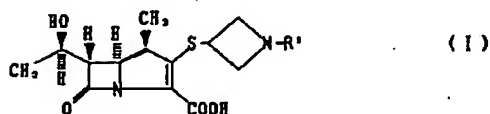
明 細 書

1 発明の名称

(1R, 5S, 6S)-2-置換-6-[(R)-
1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カル
バベネム-3-カルボン酸誘導体

2 特許請求の範囲

1. 次式(I):



式中、R'は水素原子、ホルムイルミドイル
基またはアセトイルミドイル基を表わす、
で示される(1R, 5S, 6S)-2-置換-6-
[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カ
ルバベネム-3-カルボン酸またはその薬理学的
に許容される塩。

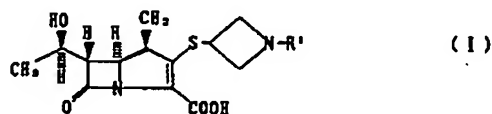
2. (1R, 5S, 6S)-2-(3-アセチルニ
ル)チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-
1-メチル-カルバベネム-3-カルボン酸また

はその薬理学的に許容される塩である特許請求の
範囲第1項記載の化合物。

3. (1R, 5S, 6S)-2-[1-ホルムイル
ミドイルアセチル]-3-イル]チオ-6-[(R)-
1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバベ
ネム-3-カルボン酸またはその薬理学的に許容
される塩である特許請求の範囲第1項記載の化
合物。

4. (1R, 5S, 6S)-2-[1-アセトイル
ミドイルアセチル]-3-イル]チオ-6-[(R)-
1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバベ
ネム-3-カルボン酸またはその薬理学的に許容
される塩である特許請求の範囲第1項記載の化
合物。

5. 次式(I):



式中、R'は水素原子、ホルムイルミドイル

基またはアセトイミドイル基を被わす、
で示される(1R,5S,6S)-2-置換-6-
[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カル
バペネム-3-カルボン酸またはその薬理学的
に許容される塩を有効成分として含有することを
特徴とする抗菌剤。

6. 有効成分が、

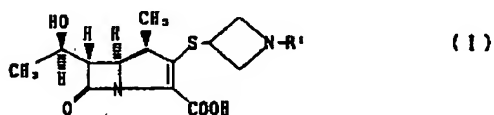
(1R,5S,6S)-2-(3-アゼチリニル)チ
オ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メ
チル-カルバペネム-3-カルボン酸またはその
薬理学的に許容される塩、

(1R,5S,6S)-2-[1-ホルムイミドイ
ルアゼチリニ-3-イル]チオ-6-[(R)-1-
ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペネム
-3-カルボン酸またはその薬理学的に許容され
る塩、及び

(1R,5S,6S)-2-[1-アセトイミドイ
ルアゼチリニ-3-イル]チオ-6-[(R)-1-
ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペネム
-3-カルボン酸またはその薬理学的に許容され

式中、R¹およびR²は前記定義のとおり
である、

で示される化合物となし、次いで該化合物から保
護基R²およびR¹を除去し、そして必要に応じ
て、得られる化合物をホルムイミドイル化または
アセトイミドイル化することを特徴とする次式
(1):



式中、R¹は水素原子、ホルムイミドイル
基またはアセトイミドイル基を被わす、

で示される(1R,5S,6S)-2-置換-6-
[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カル
バペネム-3-カルボン酸またはその薬理学的
に許容される塩の製造方法。

3 発明の詳細な説明

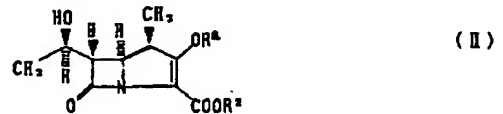
〔産業上の利用分野〕

本発明はカルバペネム系抗生物質に関し、さら

る塩；

から選択される1つである特許請求の範囲第5項
記載の抗菌剤。

7. 次式(II):



式中、R²はカルボキシ保護基を被わし、

R¹はアシル基を被わす、

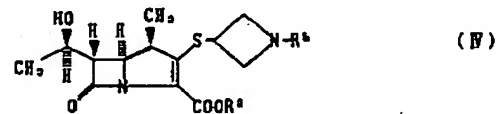
で示される化合物に次式(III):



式中、R³はアミノ基の保護基を被わす、

で示されるメルカプト試薬を反応させ、次式

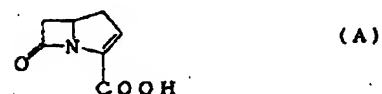
(IV):



に詳細には、カルバペネム骨格の1位にβ-配置
のメチル基が導入された1β-メチル-カルバペ
ネム誘導体、該化合物を有効成分として含有する
抗菌剤ならびに該化合物の製造方法に関する。

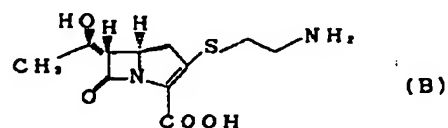
〔従来の技術と問題点〕

従来より、種々の抗菌活性を目的として次式
(A):



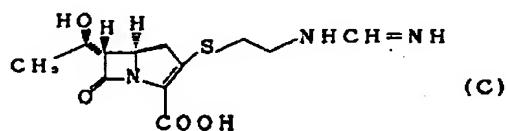
で示されるカルバ-2-ペネム-3-カルボン酸
を基本骨格とするカルバペネム系抗生物質は多数
提案されている。

例えば初期のカルバペネム系抗生物質は、スト
レプトミセス・カトレヤ(*Streptomyces cattle*
ra)の発酵より得られる次式(B):



で示されるチエナマイシンのような天然由来のカルバペネム化合物である。このチエナマイシンは広範囲にわたるグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、優れた抗菌スペクトラムを有し、有用性の高い化合物としてその開発が期待されたものの、化学的安定性が悪く、実用化されるまでには至っていない。

そのため多くの研究者は、上記式で示されるチエナマイシンの抗菌活性を保有し且つその化学的安定性が確保されたカルバペネム化合物を開発するために努力し、その結果、チエナマイシンの2位側鎖のアミノ基をホルムイミドイル化した次式(C)：



で示されるイミペネム(isipenem; INN)が実用的抗菌剤として登場するに至った。

しかし、上記式(C)で示されるイミペネムは、

最近に至り上述の目的を達成しうるものとして、カルバペネム骨格の1位にメチル基を導入した1-メチルカルバペネム化合物が種々提案されており、例えば特開昭60-202888号公報(三共)には、カルバペネム骨格の2位がシクロアルキルチオ基で置換された1β-メチルカルバペネム化合物について開示されており、これら化合物は抗菌活性が優れているとともに、DHPによる分解不活性化に対する抵抗性が著しく改善され、有用性が高いものであると報告されている。

しかしながら、上記公報には、1β-メチルカルバペネム化合物について上位概念による広い記載はあるもののその具体例は少なく、しかも抗菌活性が優れているとの一般的記述はなされているが、具体的抗菌活性データについての記載は皆無である。さらにそのうえ本発明によって提供される化合物については何ら具体的な記載はなされていない。したがって、上記公報は本明細書において開示しかつクレームする薬理学的に優れた特性をもつ本発明の化合物について何ら示唆を与え

チエナマイシンより優れた抗菌活性を示し、化学的安定性はある程度確保されているものの、生体内において腎デヒドロペプチダーゼ(DHP)により分解不活性化が短時間のうちに生じてしまうという欠点を有している。そのためイミペネムは単独で投与がすることができず、DHP阻害剤と併用し、その分解不活性化を抑制してやらなければならない。したがって、この化合物の実際の製剤はDHP阻害剤の一種であるシラスクテン(cilastatin; INN)と併用したイミペネム/シラスクテンの配合処方となっている。

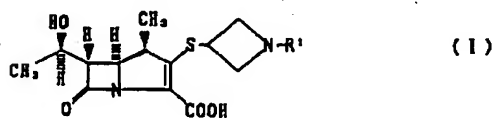
しかしながら臨床的に使用される実用的な抗菌剤としては、抗菌剤本来の抗菌活性がそのまま発揮されるのが好ましく、また併用するDHP阻害剤が生体内の他の組織において好ましくない副作用を発揮するおそれがあることも考えられるので、配合処方は極力回避した方がよいことはいうまでもない。そのため抗菌活性と同時にDHPに対する耐性をも保有するカルバペネム化合物の開発が強く要望されている。

るものではない。

【問題点を解決するための手段】

本発明は、強力な抗菌活性ならびにβ-ラクタマーゼ阻害作用等を有するとともに、腎デヒドロペプチダーゼに対する優れた耐性を有するカルバペネム化合物を提供するものであり、より具体的には、これまで詳細に検討されていない1位がβ-配置でメチル置換されたカルバペネム化合物において、2位側鎖として特に3-アゼチジニルチオ基を導入した化合物に関するものである。

すなわち、本発明は次式(I)：



式中、R'は水素原子、ホルムイミドイル基またはアセトイミドイル基を表わす。

で示される(1R, 5S, 6S)-2-置換-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸またはその薬理学的

に許容される塩を提供するものである。

本発明はまた前記式(I)で示されるカルボン酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗菌剤を提供するものである。

本発明の前記式(I)で示されるカルバペネム化合物の具体例には、

(1R,5S,6S)-2-(3-アゼチジニル)チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペネム-3-カルボン酸、

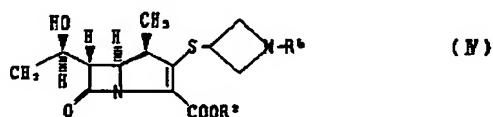
(1R,5S,6S)-2-[1-ホルムイミドイルアゼチジン-3-イル]チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペネム-3-カルボン酸及び

(1R,5S,6S)-2-[1-アセトイミドイルアゼチジン-3-イル]チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペネム-3-カルボン酸

が包含される。

上記した本発明のカルバペネム化合物は、先行文献(例えば特開昭60-202886号公報)の

で示されるメルカプト試薬を反応させ、次式(IV)：



式中、R'およびR''は前記定義のとおりである、

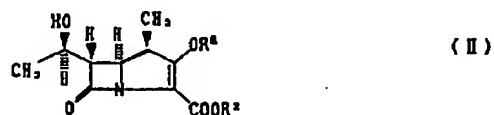
で示される化合物となし、次いで該化合物から保護基R'およびR''を除去し、R'が水素原子である式(I)の化合物に導びき、そして必要に応じて、得られる化合物をホルムイミドイル化またはアセトイミドイル化することにより、式(I)で示されるカルバペネム化合物を製造することができる。

以下、上記の式(I)で示されるカルバペネム化合物の製造方法について更に詳細に説明する

上記方法において出発原料として使用される前記式(II)で示される化合物は、それ自体既知のものであり、例えば特開昭56-123985号公報に記載の方法によって製造することができ、或

上位概念による包括的な開示には包含されうるが、具体的には何ら記載されていない新規な化合物であり、その抗菌力ならびにDHPに対する耐性が特異的に優れている点に顕著な特徴を有するものである。

本発明によれば、前記式(I)で示されるカルバペネム化合物は、基本的には以下に述べる方法により製造することができる。すなわち、次式(II)：



式中、R'はカルボキシ保護基を表わし、

R''はアシル基を表わす、

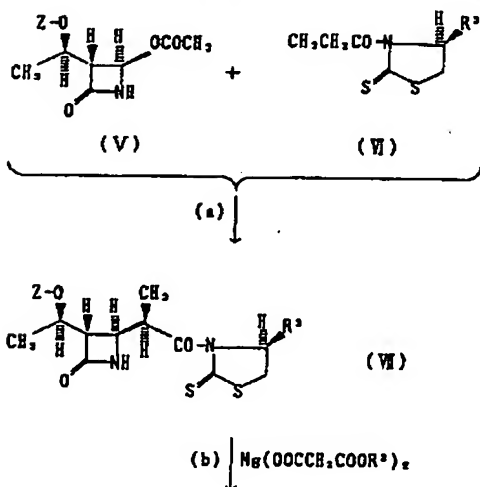
で示される化合物に、次式(III)：

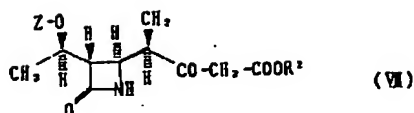


式中、R''はアミノ基の保護基を表わす、

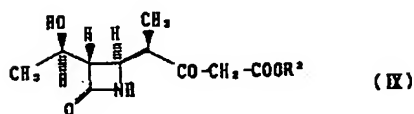
いは好適には、本発明者らが既に提案した下記反応式Aに示す立体選択的方法(例えば、特開昭61-315444号出願明細書参照)に従って製造することができる。

反応式A

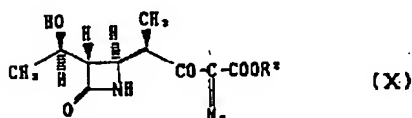




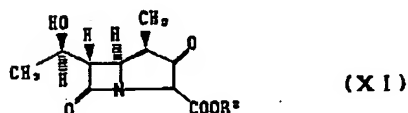
(c) 保護基Zの脱離



(d) アリド化合物/塩基

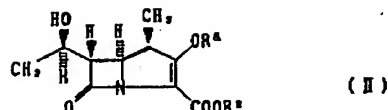


(e) 環化反応/金属触媒

(f) R⁴OHの反応性誘導体

「カルボキシル保護基」としては、例えばエステル残基を例示することができ、かかるエステル残基としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-, *iso*-, *sec*-, *tert*-ブチル、*n*-ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル残基；ベンジル、*p*-ニトロベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-メトキシベンジル等のアラアルキルエステル残基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、*n*-, *iso*-, ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル等の低級脂肪族アシルオキシメチル残基等が挙げられる。

また、「アシル基」は、単に有機カルボン酸のカルボキシル基からOHを除いた残りの原子団のみならず、広義に、有機スルホン酸や有機リン酸から誘導されるアシル基をも包含され、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル等の低級アルカノイル基；メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル基等の(ハロ)低級アルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル、*p*-ニトロベンゼンスルホニル、*p*-プロモベンゼンスルホニル、トルエ



上記反応式中、R²は水素原子または低級アルキル基を表わし、Zは1-ブチルジメチルシリル基を表わし、R³およびR⁴は前記定義のとおりである。

なお、本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基または化合物の炭素原子数が1~7個、好ましくは1~4個であることを意味する。

「低級アルキル基」は直鎖状または分岐鎖状のいずれであってもよく、好ましくは1~6個の炭素原子を有することができ、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル基等が含まれる。

ンスルホニル、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル等の置換もしくは未置換のアリールスルホニル基；ジフェニルホスホニル基等が挙げられる。

以下、上記反応式Aで示される式(II)の化合物の高立体選択的製造の各工程をさらに詳しく説明する。

工程(a)は、式(VI)のN-プロピオニル-1,3-チアゾリジン-2-チオン誘導体を、塩基の存在下にスズ(II)トリフレートと反応させてエノレートを生じさせ、次いでこれに式(V)の化合物を反応させて、式(VII)のアセチジン-2-オン誘導体を製造することからなる。

上記の式(VI)のN-プロピオニル-1,3-チアゾリジン-2-チオン誘導体のスズ(II)トリフレートによるエノール化反応は、通常反応に不活性な溶媒中、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；トルエン、キシレン、シクロヘキササン等の炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類な

と、特にテトラヒドロフラン中で好適に実施することができる。

反応温度は厳密に制限されるものではなく、使用する出発原料等に応じて広範に変えることができるが、一般には約 -100°C でないしほぼ室温程度、好ましくは約 -78°C ～約 0°C の比較的低温が使用される。

式(VI)の化合物に対するスズ(II)トリフレートの使用量は臨界的なものではないが、通常、式IIの化合物1モルに対するスズ(II)トリフレートは約1～約2モル、好ましくは1～1.5モルの割合で使用することができる。

上記エノール化反応は塩基の条件下に実施され、使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ピリジン等の第三級アミン等が挙げられ、中でもN-エチルピペリジンが有利に用いられる。これらの塩基は一般に式(VI)の化合物1モル当り約1.0～約3

前述のエノール化反応及び上記アルキル化反応は、必須ではないが、不活性雰囲気下、例えば窒素ガス、アルゴンガス雰囲気下を実施するのが望ましい。

最後に反応生成物は水で処理される。例えば、反応終了後、pH 7付近の弱酸緩衝液を加え攪拌し、不溶物を分別したのち、式(VI)の化合物を常法により、例えば抽出、再結晶、クロマトグラフィー等により分離精製することができる。

この工程(b)は、前記工程(a)で製造される式(VI)で示されるアセチジン-2-オン誘導体を、イミダゾールの存在下に式 $(R^1OOCCH_2CO_2)_2M$ で表わされるマグネシウムマロネート化合物と反応させ、式(VI)で表わされる化合物を得る工程である。

反応は好ましくは不活性有機溶媒中で行われ、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒

当量、好ましくは1.0～2.0当量の割合で使用することができる。

上記エノール化反応は一般に約5分～約4時間で終わらせることができ、これによってエノレートが得られる。

このエノール化反応に引続いてそのまま、生成するエノレートに前記式(V)の化合物を反応せしめることができる。

前記エノレートと式(V)の化合物との間のアルキル化反応は一般に、約 -100°C でないしほぼ室温、好ましくは約 -78°C ～約 10°C の温度において実施することができる。その際の式(VI)の化合物の使用量は臨界的ではなく適宜変更することができるが、通常、前記エノール化反応に用いた式(VI)の化合物1モル当り約0.5～約5モル、好ましくは0.5～2モルの割合で用いるのが適当である。

かかる条件下に反応は一般に約5分～約5時間、より一般には5分～約2時間程度で終了させることができる。

；アセトニトリル等などを挙げることができるが、特にアセトニトリルが好適に使用される。

反応温度は厳密に制限されるものではなく、使用する出発原料等に応じて広範に変えることができるが、一般に約 0°C でないしほぼ 100°C 程度、好ましくは室温付近の比較的低温が使用される。

式(VI)の化合物に対するマグネシウムマロネート化合物の使用量はほぼ等モル量で使用され、反応は50時間程度、好ましくは20時間程度で完了する。

なお、使用するマグネシウムマロネート化合物としては、例えば、パラニトロベンジルマグネシウムマロネート、ベンジルマグネシウムマロネート、ノナルマグネシウムマロネート等を挙げることができるが、なかでもパラニトロベンジルマグネシウムマロネートを用いるのが好ましい。

工程(c)は、工程(b)で得られる式(V)の化合物において水酸基の保護基Zを脱離させる工程である。ヒープチルジメチルシリル基Zの除去は、式(V)の化合物をメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのような溶媒中で、塩酸、硫酸、酢酸などのような酸の存在下に、0~100℃の温度で0.5~18時間酸性加水分解することにより実施することができる。

かかる工程により、目的とする式(IX)で示される化合物を定量的に得ることができる。

工程(d)では、工程(c)で得られる式(IX)で示される化合物を、塩基の存在下に、前記工程(b)で述べたと同様の不活性有機溶媒中でアジド化合物で処理し、目的とする式(X)のジアゾ化合物を得る。

使用されるアジド化合物としては、例えば、p-カルボキシベンゼンスルホニルアジド、トルエンスルホニルアジド、メタンスルホニルアジド、ドデシルベンゼンスルホニルアジドなどを挙げることができ、また、塩基としては、トリエチルア

ミル、ピリジン、ジエチルアミンなどの塩基を例示することができる。

反応は、好ましくはトリエチルアミンの存在下アセトニトリル中で、p-トルエンスルホニルアジドを加え、0~100℃、好ましくは室温で1~50時間処理することにより行なうことができ、これによって高収率で目的とする式(X)のジアゾ化合物を得ることができる。

工程(e)は工程(d)で得られる式(X)のジアゾ化合物を環化し、式(XI)で示される化合物とする工程である。該工程は好適には、例えば、式(X)の化合物を、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン、酢酸エチル、ジクロルメタンなどのような不活性溶媒中、好ましくはトルエン中で、25~110℃の温度において1~5時間、ビス(アセチルアセトナト)Cu(II)、CuSO₄、銅粉末、Rh₂(OCOCH₃)₄、ロジウムオクタノエートまたはPb(OOCOCH₃)₂のような金属カルボキシレート化合物などの金属触媒の存在下で処理することにより

クロリド(R'=ジフェニルホスホリル基)が好適である。

式(XI)の化合物と上記酸の反応性誘導体との反応は、通常のアシル化法と同様にして行なうことができ、例えば、メチレンクロリド、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で、適宜ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下に、-20~40℃の温度で約30分~約24時間処理することにより行なうことができる。

以上に述べた方法によれば、カルバベネム骨格の1位がR配置のメチル基で置換され、これらに5位ならびに6位がそれぞれR及びS配置であり、また6位のヒドロキシエチル基の水酸基がR配置を有する特定の立体配置を有する式(II)で示される化合物を高立体選択的に製造することができる。

次いで、得られる式(II)で示される化合物に、前記式(III)で示されるメルカプト試薬を反応さ

実施される。一方別の方法として、上記環化工程はまた式(X)の化合物を、ベンゼン、ジエチルエーテルなどのような溶媒中で、0~250℃の温度において0.5~2時間、バイレックスフィルター(波長は300nmより大)を通して光を照射することにより実施することもできる。

最後に、工程(f)において、工程(e)で得られる式(XI)の化合物をR'OHで示される酸の反応性誘導体(例えば、酸無水物、ハライドなど)と反応させることにより、式(II)で示される化合物が得られる。

かかる酸の反応性誘導体としては、例えば、無水酢酸、アセチルクロリド、プロピオニルクロリド、p-トルエンスルホン酸無水物、p-ニトロベンゼンスルホン酸無水物、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸無水物、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ジフェニルリン酸クロリド、トルエンスルホニルクロリド、p-ブロモベンゼンスルホニルクロリドなどが挙げられ、特にジフェニルリン酸

せ、式(IV)で示される化合物を得る。

上記メルカプト試薬におけるアミノ基の保護基 R^* は、ペプチド化学の分野においてアミノ基の保護基として既知の任意の保護基であることができ、例えば、フクロイル、ベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

式(II)で示される化合物と式(III)で示されるメルカプト試薬との反応は、例えば式(II)で示される化合物を、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラミドなど等の適当な溶媒中で、ほぼ等モル量乃至約1.5倍モル量の過剰量の式(III)で示されるメルカプト試薬と、好ましくは炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に約-40〜約25℃の範囲内の温度で約30分〜約24時間反応させることにより行なうことができる。

(I)で示される(1R, 5S, 6S)-2-置換-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバベネム-3-カルボン酸が製造される。

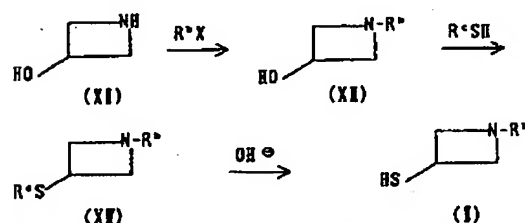
次いで、上記の如くして製造される R^* が水素原子である場合の式(I)で示される化合物は、弱塩基性の条件下(例えば、pH7.0のリン酸緩衝液と1N-水酸化ナトリウム溶液にてpH8.5程度に調整された反応媒体中)で、ホルムイミド酸エチル塩酸塩あるいはアセトイミド酸エチル塩酸塩などのホルムイミドイル化剤あるいはアセトイミドイル化剤を作用させることにより、 R^* がホルムイミドイル基あるいはアセトイミドイル基である場合の式(I)で示される化合物が得られる。

上記反応において、式(III)で示されるメルカプト試薬は従来の文献に未載の新規化合物であり、このものは例えば下記反応式Bに従って得ることができる。

以上の反応により、式(IV)で示されるカルバベネム化合物が得られるが、この式(IV)の化合物は2位側鎖中にアミノ基の保護基 R^* を有し且つ3位のカルボン酸がカルボキシ保護基 R^2 で保護されている。これら保護基 R^* ならびに R^2 の除去は、ソルボリシスまたは水素添加分解のようなそれ自体既知の脱保護基反応により行なうことができる。典型的には、式(IV)で示される化合物を例えばpH7のモルホリンプロパンスルホン酸-水酸化ナトリウム緩衝液、pH7のリン酸塩緩衝液、リン酸二カリウム、重炭酸ナトリウムなどを含有するテトラヒドロフラン-水、テトラヒドロフラン-エタノール-水、ジオキサン-水、ジオキサン-エタノール-水、n-ブタノール-水などのような混合溶媒中で、1〜4気圧の水素を用い、酸化白金、パラジウム-活性炭、水酸化パラジウム-活性炭などの水添触媒の存在下に、約0〜約50℃の範囲内の温度で約0.25〜約4時間処理することにより行なうことができる。

かくして、 R^* が水素原子である場合の前記式

反応式 B



上記反応式中、 R^* は前記定義のとおりであり、Xはハロゲン原子、例えば塩素原子を表わし、 R^* は低級アルカノイル基、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル基を表わす。

上記反応式において、式(XII)で示されるアセチジン-3-オールは、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジオキサン等の不活性溶媒中で前記した如き塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下に式： R^*X で示されるアシル化剤と反応させ、式(XIII)で示される化合物とする。次いでこの式(XIII)で示される化合物を、式： R^*SH で示される化合物、例えばチオール酢酸、

チオールアロヒオン酸と反応させたのち、ナトリウムアルコキサイド、例えばナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド等の塩基で処理すれば、式(Ⅱ)で示されるメルカプト試薬を得ることができる。

前述の如くして製造される3位のカルボキシル基が遊離の形態にある式(I)で示される(1R, 5S, 6S)-2-置換-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペネム-3-カルボン酸誘導体は必要により、それ自体既知の方法に従い、薬理学的に許容される塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；アルギニン塩、オルニチン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩；ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩等のアミン塩などに変えることができる。特に好ましい塩はナトリウム塩およびカリウム塩である。

本発明の前記式(I)で示されるカルバペネム化合物またはその薬理学的に許容される塩は、既に述べたとおり、従来の文献に具体的には開示さ

れていない新規な化合物であって、デヒドロペプチダーゼ(DHP)として知られている腎酵素による攻撃に対して極めて安定であり、かつその抗菌作用も優れていることが判明した。本発明により提供される式(I)で示される化合物またはその塩の優れた抗菌活性及び腎デヒドロペプチダーゼに対する高い安定性は以下に示す生物活性試験によって立証することができる。

1: 抗菌試験

試験方法:

日本化学療法学会標準法[Chemotherapy, vol 29, 76~79 (1981)]に準じた寒天平板希釈法にしたがった。すなわち、被検菌のMueller-Hinton (MH)寒天液体培地37℃、一夜培養液を約 10^4 cells/mlになるようにBuffered saline gelatin (BSG)溶液で希釈し、ミクロプランターを用い試験化合物含有MH寒天培地に約5μl接種し、37℃、18時間培養後、被検菌の発育が認められない最少濃度をもってMinimum inhibitory concentration (MIC)とした。

なお、使用菌株は標準菌株を用いた。

結果:

下記第1表に示す。

なお、本発明の試験化合物としては後記実施例5に記載の化合物(14)を用いた。また、対照化合物には、臨床的に広く使用されているセファロsporin化合物であるセファゾリン(CEZ)とカルバペネム化合物であるイミペネムを用いた。

表 1 続

被検菌	MIC(μ g/ml)		
	CEZ	イミペネム	化合物(14)
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0.2	0.025	0.2
<i>S. aureus</i> Terajima	0.05	<0.005	≤ 0.005
<i>S. aureus</i> MS353	0.1	0.013	0.025
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.1	<0.005	-
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.39	0.025	0.05
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.1	0.025	0.05
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.78	0.1	0.025
<i>E. coli</i> K12 C600	0.78	3.13	0.2
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	>100	3.13	0.39
<i>E. cloacae</i> 963	>100	0.2	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCJ-602	0.78	0.39	0.075
<i>Salmonella typhimurium</i> 11D971	0.78	0.39	0.05
<i>S. typhi</i> 901	0.78	0.1	0.013
<i>S. paratyphi</i> 1015	1.58	1.58	0.2
<i>S. schollmuelleri</i> 8006	0.78	0.78	0.1
<i>S. enteritidis</i> G14	0.78	0.78	0.05
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	>100	0.39	0.05
<i>Morganella morganii</i> IPO3848	25	0.39	0.1
<i>Proteus mirabilis</i> IPO3849	8.25	6.25	0.78
<i>P. vulgaris</i> OX-19	8.25	0.78	0.025
<i>P. vulgaris</i> HX-19	8.25	0.78	0.1
<i>Providencia rettgeri</i> IPO3850	12.5	0.78	0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IPO3445	>100	0.78	0.78
<i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	>100	0.78	0.39

以上の抗菌活性試験によれば、本発明のカルバペネム化合物は、優れた抗菌活性を有していることが明らかである。

II. 臨床分離の β -ラクタマーゼ(セファロスポリナーゼ)産生株に対する抗菌力

試験方法:

日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により測定した。すなわち、sensitivity test broth (STB, ニッスイ)で18時間培養したユビゾーム研究所保存のセファロスポリナーゼ産生菌液を新鮮なSTB溶液で約 10^6 cells/mlになるように希釈し、その菌浮遊液をマイクロプランターを用いて試験薬剤含有sensitivity disk agar-M (SDA, ニッスイ)平板上にスポットし、18~20時間後の被検菌の発育の認められない最少濃度をもってMICとした。

結果

下記第2表に示す。

なお、本発明の試験化合物としては後記実施例5に記載の化合物(14)を用いた。また、対照化合物

には、被検菌に対し抗菌力の優れているとされ、臨床的に使用されるセファロスポリン化合物であるセフトジジム(CAZ)と、カルバペネム化合物であるイミペネムを用いた。

第2表

Strain	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	CAZ	イミペネム	化合物(14)
<i>Providencia rettgeri</i>	GN5284	0.2	0.39
<i>P. rettgeri</i>	GN4430	0.2	0.39
<i>P. rettgeri</i>	GN4762	0.78	0.39
<i>Escherichia coli</i>	GN5482	0.78	0.1
<i>E. coli</i>	No.1501	0.2	0.1
<i>E. coli</i>	No.96	0.78	0.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	GN7471	3.13	0.2
<i>E. cloacae</i>	GN7467	3.13	0.78
<i>E. cloacae</i>	GN5797	0.39	0.39
<i>Proteus mirabilis</i>	GN5407	0.39	3.13
<i>P. mirabilis</i>	GN5307	0.2	0.78
<i>P. mirabilis</i>	GN5375	0.2	3.13
<i>Proteus vulgaris</i>	GN76	0.1	3.13
<i>P. vulgaris</i>	GN7919	3.13	0.39
<i>P. vulgaris</i>	GN4413	0.2	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	GN918	6.25	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	GN10362	3.13	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	GN10367	3.13	3.13
<i>Serratia marcescens</i>	GN10857	0.78	3.13
<i>S. marcescens</i>	L-65	0.2	0.39
<i>S. marcescens</i>	L-82	0.39	0.2
<i>Citrobacter freundii</i>	GN346	25	0.39
<i>C. freundii</i>	GN7391	>100	0.78
<i>Pseudomonas cepacia</i>	GN11164	0.78	3.13
<i>Klebsiella oxytoca</i>	GN10650	0.2	0.2

以上の結果から判断すると、*Pseudomonadaceae* に属する *P. aeruginosa*, *P. cepacia* に対する本発明のカルバペネム化合物の抗菌力はイミペネムとほぼ同等であり、抗プロセウドモナス活性を有する CAZ より特に強いものであった。

また、*proteus* 属を除く腸内細菌科の菌種に対する抗菌活性はイミペネムと同様に CAZ より優れていた。

Ⅲ. 臨床分離株に対する感受性試験

1. *P. aeruginosa* 耐性株に対して:

(1) 被検菌株:

下記薬剤に対しカッコ内の濃度で耐性を示す *P. aeruginosa* 54 株 (注: 薬剤間で重複する菌株が存在する結果 54 株が選択された。)を用いた。

セフトジジム (CAZ)	(25~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	21 株
セフスロジン (CFS)	(25~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	23 "
ピペラシリン (PIPC)	(")	15 "
ゲンタマイシン (GM)	(")	21 "
アミカシン (AMK)	(")	26 "

オフロキサシン (OFLX) (") 4 "

(2) 試験方法:

日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法による。すなわち抗緑膿菌剤耐性 *P. aeruginosa* 54 株を用い試験Ⅱと同様に行ない、MIC を求めた。

(3) 結果:

この試験で本発明の後記実施例 5 に記載の化合物 (14) は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でその約 98% の菌株の発育を阻止する抗菌活性を有し、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ですべての菌の発育を阻止した。

これに対しイミペネムでは 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で約 98% の菌株が、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ですべての菌の発育が阻止された。

2. セフトエム耐性 *C. freundii* に対して:

(1) 被検菌株:

1 と同様下記の薬剤耐性 *C. freundii* 27 株を用いた。

C F I X およびセフトキシム (CTX) (50~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

(2) 試験方法:

前記に準じた。

(3) 結果:

本発明の後記実施例5に記載の化合物(14)は0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でその約87%の菌株の発育を阻止し、0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ですべての菌の発育を阻止した。

これに対しイミベネムは0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で約95%の菌株が、1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のすべての菌の発育が阻止された。

3. セフエム耐性 *S. marcescens* に対して:

(1) 被検菌株:

1と同様下記の薬剤耐性 *S. marcescens* 27株を用いた。

C F I X および C T X (50~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

(2) 試験方法:

前記1に準じた。

(3) 結果:

本発明の後記実施例5に記載の化合物(14)は12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ですべての菌の発育を阻止した。

これに対しイミベネムは12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で約80

%の菌の発育を阻止しただけであつた。

以上の結果からみると、本発明の化合物はイミベネムに比較しその効果は優れたものであることが明らかである。

IV. 腎デヒドロペプチダーゼに対する安定性試験

1. 材料

(1) プタ腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)

プタ腎臓8kgをホモジナイズし、酵素蛋白を沈殿させ、結合脂質をアセトンで除去したのちプタノールによる可溶化を行ない、硫酸分画法にて順次精製し、最終的に75%硫酸分画の精製によりDHP-I酵素を得た。

なお、酵素濃度は25 $\text{mg}/10\text{ml}$ 、 $\text{pH}=7$ 、1、リン酸緩衝液となるように調整し、各1 ml に小分け後、使用時まで -40°C 以下にて冷凍保存した。

(2) 試験化合物

本発明試験化合物としては後記実施例5に記載の化合物(14)を用いた。

なお、該化合物は50ミリモル(mM)リン酸ナトリウム緩衝液($\text{pH}=7.1$)にて117 μM 濃度となるよう用時調整した。

対照化合物としては、グリシルデヒドロフェニ

ルアラニン(Gly-dh-Ph)ならびにイミベネムを用い、上記と同様のリン酸ナトリウム緩衝液にて117 μM 濃度となるよう用時調整した。

2. 方法

(1) レイトアッセイによるDHP-I酵素の基質に対する加水分解活性の測定

対照化合物であるGly-dh-Phならびにイミベネムをそれぞれ117 μM 含有する50 mM リン酸ナトリウム緩衝液(基質)1.2 ml に、上記で得たDHP-I酵素25 $\text{mg}/10\text{ml}$ 溶液の0.2 ml を加え(基質の最終濃度:100 μM)、37 $^{\circ}\text{C}$ にて10分間インキュベーションを行ない、各基質に特有の λ_{max} を用いて吸光度の減少から基質の加水分解の初期速度を求めた。

なお、ブランクとして上記基質1.2 ml に $\text{pH}7.1$ リン酸ナトリウム緩衝液0.2 ml を加えて上記と同様の試験を行ない、ブランク試験とした。

(2) 高速液体クロマトグラフィ(HPLC)法による各試験化合物のDHP-Iに対する安定性

の測定

本発明の試験化合物ならびに対照化合物であるイミペネムについて上記(1)と同様の操作を行なうが、インキュベーションは37℃にて4、5時間ならびに24時間行ない、それぞれの時間の経過後の化合物の分解をHPLC法により測定した。

3. 結果:

レイトアツセイにより、DHP-Iに対する各基質の加水分解の初期速度を求めたところ、

$$GI-dh-P_h = 17.4 \mu M / 分$$

$$イミペネム = 0.58 \mu M / 分$$

であった。

DHP-Iに対するイミペネムならびに本発明の試験化合物の安定性の測定結果を第3表に示す。



その結果、本発明のカルバペネム化合物(14)は500mg/kg投与量でもすべて異常なく生存したことが観察された。

上記した如く、本発明のカルバペネム化合物は、従来のセファロスポリン化合物に比較し広範囲の抗菌スペクトルを示すとともに、イミペネムに匹敵する優れた抗菌活性を有し、そのうえイミペネムと比較しDHPに対する耐性があるかに優れている。更に、臨床分離病原菌に対しても優れた抗菌効果を有しており、しかもマウスにおける感染防御試験においても種々の試験菌に対し良好な効果を示すことが観察された。

したがって、本発明の式(I)で示されるカルバペネム化合物およびその薬理学的に許容される塩は、従来のイミペネムがDHP阻害剤であるシラスタチンと組合せることによってはじめて実用的な抗菌剤として臨床治療に用いられるようになったのとは対照的に、単独での使用が可能となり、DHP阻害剤との併用による副作用の心配なく、種々の病原菌による細菌感染症の治療、予防等の

第3表

DHP-Iによる加水分解の程度

(方法:HPLC、基質濃度:100μM、単位:μM)

インキュベーション条件	試験化合物	
	イミペネム	化合物(14)
37℃、4.5時間	77.6	4.0
37℃、24時間	*	18.1

イミペネムはほとんどないすべてが分解したものと考えられ、残存量は検出できなかった。

以上のDHP-Iに対する安定性試験の結果から明らかな如く、本発明のカルバペネム化合物はイミペネムに比較し、約20倍の安定性を示す。

V. 毒性試験

マウスはCrjCD(SD)系雌性、体重20~23gを一群10匹で使用し、後記実施例5に記載の本発明のカルバペネム化合物(14)を含む溶液を皮下投与し、1週間にわたる観察を行なった。

ための抗菌剤として極めて有用である。

式(I)で示されるカルバペネム化合物およびその薬理学的に許容される塩は、それを抗菌剤として使用するに際して、その抗菌の有効量を含有する薬剤学的組成物の形で人間をはじめとする哺乳動物に投与することができる。その投与量は処置すべき患者の年齢、体重、症状、薬剤の投与形態、医師の診断等に応じて広い範囲にわたり変えることができるが、一般に、成人に対しては一日当り約200~約3,000mgの範囲内の用量が標準的であり、通常これを1日1回または数回に分けて経口的、非経口的または局所的に投与することができる。

しかして、上記の薬剤学的組成物は、医薬、特に抗生物質の製剤において慣用されている無機もしくは有機の固体または液体の製剤用担体または希釈剤、例えば、でんぷん、乳糖、白糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等の賦形剤;アカシア、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン等の結合

剤；ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、水添植物油等の増沢剤；加工でんぷん、カルシウムカルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤；非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤等の溶解補助剤等とともに、経口的、非経口的または局所的投与に適した剤形に製剤化することができる。経口投与に適した剤形には、錠剤、コーティング剤、カプセル剤、トローチ剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ剤等の固体制剤、あるいはシロップ剤等の液体制剤が挙げられ、非経口投与に適した剤形としては、例えば注射剤、点滴剤、坐剤等が含まれる。また、局所投与に適した剤形には軟膏、チンキ、クリーム、ゲル等が挙げられる。これらの製剤は製剤学分野でそれ自体周知の方法で調製することができる。

本発明のカルバベネム化合物およびその塩は殊に注射剤の形態で非経口的に投与するのが好適である。

フロフラン溶液 10 ml を少量ずつ滴加し、-5 ~ 0℃で1時間、さらに室温で1時間攪拌後水を加えクロロホルムで抽出した。水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン(4:1)で溶出し、1-パラニトロベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-オール 1.71 g (68.8%) を得た。

NMR(CDCI₃) δ: 3.01 (1H, s), 3.89 (2H, q), 4.25 (2H, q), 5.17 (2H, s), 7.48 (2H, d), 8.19 (2H, d)

(b) 次いで上記で得た1-パラニトロベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-オール 500 mg とトリフェニルホスフィン 676 mg をアトラヒドロフラン 20 ml に溶かし、-15℃に冷却後、ジエチルアゾジカルボキレート 449 mg のテトラヒドロフラン溶液 2 ml を滴加し、次にチオール酢酸 0.184 ml を加えた。-15 ~ 10℃で45分間さらに室温にて1時間攪拌後溶媒を減圧下留去した。残渣をクロマトグラフィーに

[実施例]

次に実施例により、本発明のカルバベネム化合物の製造について更に詳細に説明する。

なお、各実施例中の記号は以下の意味を有する。

pb: フェニル基

PNB: パラニトロベンジル基

PNZ: パラニトロベンジルオキシカルボニル基

$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{Si} \\ \diagdown \end{array}$
 t-ブチルジメチルシリル基

Ac: アセチル基

Et: エチル基

実施例 1: 1-パラニトロベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-オールの製造



(a) アゼチジン-3-オール塩酸塩 1.08 g をジクロロメタン 20 ml とテトラヒドロフラン 10 ml の混合物中に懸濁し、トリエチルアミン 3.2 ml を加え、-5℃に冷却した。次にクロロ酸パラニトロベンジル 2.55 g のテトラヒ

付し、ベンゼン-酢酸エチル(20:1)で溶出し、3-アセチルチオ-1-パラニトロベンジルオキシカルボニルアゼチジン 472 mg (76.7%) を得た。

NMR(CDCI₃) δ: 2.33 (3H, s), 3.8-4.6 (5H, s), 5.17 (2H, s), 7.48 (2H, d), 8.19 (2H, d)

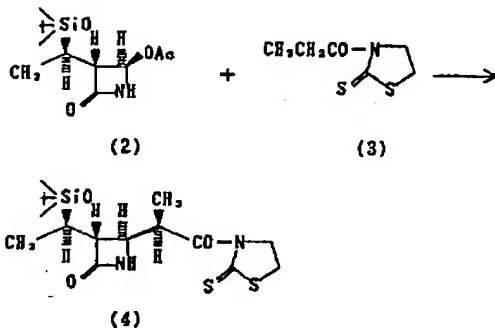
(c) 上記(b)で得た化合物 450 mg をテトラヒドロフラン 5 ml とメタノール 3 ml に溶かし、-10℃に冷却後ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 2.8 ml (ナトリウムメトキシドとして 78.4 mg を含む) を少量ずつ滴加し、さらに20分間攪拌した。エタノール性塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧下留去して得られた残渣にベンゼンを加え、不溶物を除去し、母液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去すると、1-パラニトロベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-オール(1)が微質白色粉末として 385 mg (99.0%) 得られた。

NMR(δ, CDCl₃): 2.05 (1H, d, J=8

H_z), 3.6-4.1 (3 H, s), 4.46 (1 H, t, J = 8 Hz), 5.17 (2 H, s), 7.48 (2 H, d, J = 9 Hz), 8.19 (2 H, d, J = 9 Hz)

実施例 2

(A)



スズトリフレート 3.712 g を窒素ガス気流下、無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、0℃に冷却したのち、N-エチルピペリジン 1.3 ml および化合物 (3) 1.2 g の無水テトラヒドロフラン 7 ml 溶液を加え、同温度にて 2 時間撹拌した。次いで化合物 (2) 1.42 g の無水テトラヒドロフラン 2 ml 溶液を加え、1 時間撹拌する。反応終了後、

スズトリフレート 57.0 g を窒素ガス気流下、無水テトラヒドロフラン 184 ml に溶解し、0℃に冷却したのち、N-エチルピペリジン 19.9 ml および化合物 (5) 2.171 g の無水テトラヒドロフラン 123 ml 溶液を加え、同温度にて 1.5 時間撹拌した。次いで化合物 (2) 1.42 g の無水テトラヒドロフラン 123 ml 溶液を加え、1 時間撹拌する。反応終了後、クロロホルムを加え、10% クエン酸水溶液、食塩水にて洗浄し、有機層を MgSO_4 にて乾燥し溶媒を留去する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1)により精製し、融点 85.5-86.5℃の黄色固形物として化合物 (6) を 3.57 g (98%) 得た。

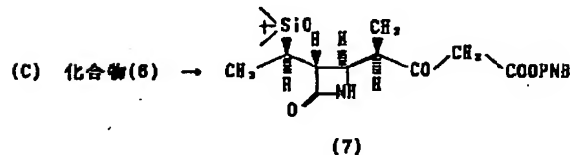
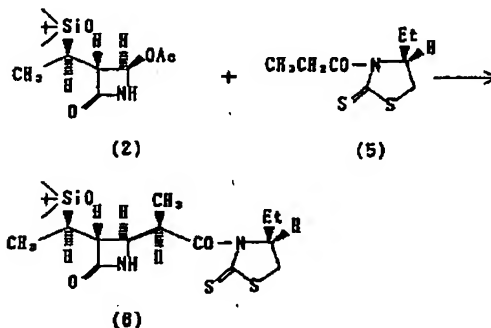
NMR (δ , CDCl_3): 0.07 (6 H, s), 0.90 (9 H, s), 1.00 (3 H, t), 1.23 (3 H, d), 1.26 (3 H, d), 2.90 (1 H, dd), 3.50 (1 H, dd), 6.10 (1 H, bs).

$[\alpha]_D^{25} = +233.9^\circ (\text{C} = 0.77, \text{CHCl}_3)$

クロロホルム 100 ml を加え、10% クエン酸水溶液で洗浄し、有機層を MgSO_4 にて乾燥し溶媒を留去する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1)により精製し、黄色固形物として化合物 (4) を 1.93 g (97%) 得た。

NMR (δ , CDCl_3): 0.07 (6 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.21 (3 H, d), 1.26 (3 H, d), 3.30 (1 H, dd), 3.28 (2 H, t), 3.94 (1 H, dd), 4.55 (2 H, t), 6.24 (1 H, bs).

(B)

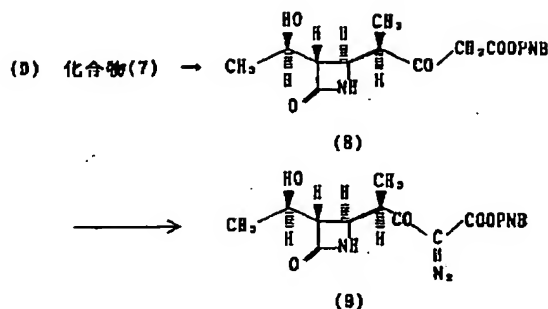


上記 (B) で得た化合物 (6) 30.66 g の無水アセトニトリル 740 ml 溶液に、イミダゾール 12.13 g を加え、窒素ガス気流、室温下に 5.5 時間撹拌した。次いで $\text{Mg}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{PNB})$, 53.39 g を加え、60℃にて一夜撹拌した。反応液を 200 ml までに減圧濃縮し、酢酸エチル 1 l を加え、有機層を 1 N-HCl 水溶液、5% NaHCO_3 水溶液ならびに食塩水にて順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル 800 g を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物として化合物 (7) 37.47 g を得た。

NMR (δ , CHCl_3): 0.06 (6 H, s), 0.87 (9 H, s), 1.16 (3 H, d), 1.20 (3 H, d), 3.63 (2 H, s), 5.27 (2 H, s), 5.

9.2 (1 H, bs)、7.56、8.24 (4 H 芳香環プロトン)。

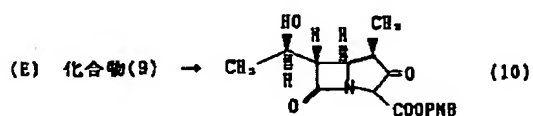
本品は更に精製することなく、次の(D)に使用した。



上記(C)で得た化合物(7)37.47gのメタノール392ml溶液に、濃HCl 19.6mlを加え、室温にて1.5時間撹拌した。次いで反応液を約100mlまで減圧濃縮し、酢酸エチル800mlを加え、水、食塩水にて洗浄し、 MgSO_4 乾燥した。母液を減圧留去し、無色油状物として化合物(8)を得た。

$\text{NMR}(\delta, \text{CHCl}_3): 1.25 (3 \text{ H, d}), 1.3$

$[\alpha]_D^{25} = -41.8^\circ (C=3.1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$



上記(D)で得た化合物(9)21.57gを酢酸エチル134mlに溶解し、ロジウムオクタノエート0.065gを加え、80℃にて0.5時間撹拌した。次いで母液を留去し、乾燥し、化合物(10)を固形物として得た。

$\text{IR}(\text{CHCl}_3): 2950, 2925, 1860, 1830$

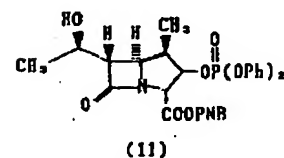
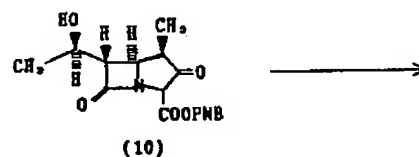
$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3): 1.22 (3 \text{ H, d, } J=8.0 \text{ Hz}), 1.37 (3 \text{ H, d, } J=6.0 \text{ Hz}), 2.40 (1 \text{ H, bs}), 2.83 (1 \text{ H, q, } J=8.0 \text{ Hz}), 3.28 (1 \text{ H, d, d}), 4.00 \sim 4.50 (2 \text{ H, m}), 4.75 (1 \text{ H, s}), 5.28 \text{ 及び } 5.39 (2 \text{ H, ABq, } J=12 \text{ Hz}), 7.58, 8.24 (4 \text{ H, 芳香環プロトン})。$

0 (3 H, d)、2.90 (2 H, m)、3.65 (2 H, s)、3.83 (1 H, m)、4.15 (1 H, m)、5.27 (2 H, s)、6.03 (1 H, bs)、7.55、8.27 (4 H 芳香環プロトン)。

次いで上記化合物(8)をそのまま無水アセトニトリル408mlに溶解し、p-デシルベンゼンスルホン酸36.31gおよびトリエチルアミン13.8mlを加え、室温にて20分間撹拌し、母液を留去する。残留物をシリカゲル800gを用いたカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム-アセトン=2:1)にて精製し、無色油状物として化合物(9)21.57g(上記(B)、(C)および(D)の全収率として89.4%)を得た。

$\text{IR}(\text{CHCl}_3): 2150, 1750, 1720, 1650$

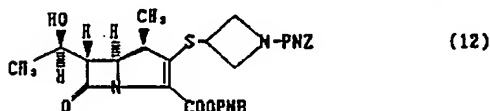
$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3): 1.23 (3 \text{ H, d}), 1.30 (3 \text{ H, d}), 2.92 (1 \text{ H, m}), 3.50 \sim 4.30 (3 \text{ H, m}), 5.38 (2 \text{ H, s}), 6.40 (1 \text{ H, bs}), 7.57, 8.30 (4 \text{ H, 芳香環プロトン})$



上記(E)で得た化合物(10)186mgの無水アセトニトリル2ml溶液に、氷冷下ジブニルリン酸クロライド0.11mlおよびジイソプロピルエチルアミン0.09mlを加え、室温にて0.5時間撹拌する。次いで反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムにより精製し、化合物(11)を白色固体として252mgを得た。

$\text{NMR}(\delta, \text{CHCl}_3): 1.24 (3 \text{ H, d}), 1.34 (3 \text{ H, d}), 3.30 (1 \text{ H, q}), 3.52 (1 \text{ H, m}), 4.10 \sim 4.40 (2 \text{ H, m}), 5.20 \text{ 及び } 5.35 (2 \text{ H, q}), 7.29 (1 \text{ H, m}), 7.58 \text{ 及び } 8.18 (4 \text{ H, d})$

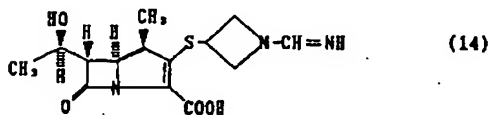
実施例3: (1R,5S,6S)-2-[(1-パラニトロベンジル-2-(1-パラニトロベンジロキシカルボニルアゼチジン-3-イル)チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペネム-2-エム-3-カルボキシレート[化合物(12)]の合成



前記実施例2で得たリン酸エステル体(11) 173mgを乾燥アセトニトリルに溶かし窒素気流中、-20℃で実施例1で得た1-パラニトロベンジロキシカルボニルアゼチジン-3-チオール(1) 97mgを加え、次にジイソプロピルエチルアミン47mgを加え、-20~-5℃で30分間撹拌した。反応液を減圧下留去し、残渣をクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン(3:1)で溶出し、標記化合物(12) 170mg(92.6%)を得た。

より、標記化合物(13) 77mg(93%)を得た。
NMR(δ , D₂O): 1.20(3H, d, J=8Hz), 1.32(3H, d, J=7Hz), 3.15~3.60(2H, m), 4.0~4.7(7H, m)

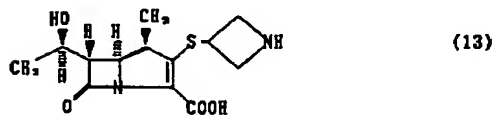
実施例5: (1R,5S,6S)-2-[[1-ホルムイミドイルアゼチジン-3-イル]チオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸[化合物(14)]の合成



上記実施例5で得た化合物(13) 77mgを氷冷下、リン酸緩衝液(pH 7.0) 9mlに懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを8.5とした。次にホルムイミド酸エチル塩153mgを2回に分けて加え、その度1規定水酸化ナトリウム溶液でpHを8.5に維持し30分間撹拌した。反応液を0.1規定塩酸でpHを7.0

NMR(δ , CDCl₃): 1.23(3H, d, J=7Hz), 1.36(3H, d, J=6Hz), 3.0~3.4(2H, m), 3.9~4.6(7H, m), 5.18(2H, s), 5.22(2H, d, J=14Hz), 5.52(2H, d, J=14Hz), 7.48(2H, d, J=9Hz), 7.65(2H, d, J=9Hz), 8.22(4H, d, J=9Hz)

実施例4: (1R,5S,6S)-2-(アゼチジン-3-イル)チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸[化合物(13)]の合成



前記実施例3で得た化合物(12) 170mgをテトラヒドロフラン2mlと水2mlの混液に溶かし、酸化白金30mgを加え3.5気圧の水素圧下1時間室温で水素添加した。触媒を濾過した後、母液をジエチルエーテルで洗い凍結し乾燥することに

とし凍結、乾燥した。残渣をボリマークロマトグラフィー(HP-40, 30ml)に付し、水、3%アセトン水で溶出し凍結、乾燥させることにより、標記化合物(14)を白色粉末として40mg(44.6%)得た。

NMR(δ , D₂O): 1.28(3H, d, J=8Hz), 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.1~3.7(2H, m), 4.1~4.7(7H, m), 7.88(1H, s).

上記実施例において、ホルムイミド酸エチル塩153mgの代りに、アセトイミド酸エチル塩170mgを用い、(1R,5S,6S)-2-[[1-アセトイミドイルアゼチジン-3-イル]チオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸を得た。

NMR(δ , D₂O): 1.26(3H, d, J=8Hz), 1.39(3H, d, J=7Hz), 2.15(3H, s).

次に、本発明のカルバペネム化合物またはその塩を用いた製剤例を示すと以下のとおりである。

製剤例1(注射剤)

(1) 懸濁注射剤

化合物(14)	25.0g
ノチルセルロース	0.5g
ポリビニルピロリドン	0.05g
パラオキシ安息香酸ノチル	0.1g
ポリソルベート80	0.1g
塩酸リドカイン	0.5g

蒸留水 適量/総容積100ml

上記成分を混合し、総容積100mlの懸濁注射剤とする。

(2) 凍結乾燥する場合

化合物(14)のナトリウム塩20gに蒸留水適量を加えて容積100mlとする。

1バイアル中に上記水溶液2.5ml(化合物(14)のナトリウム塩500mgを含有する)を充てんし、凍結乾燥する。用時、蒸留水約3~4mlを添加して注射剤とする。

(3) 粉末充てんする場合

1バイアル中に化合物(14)のナトリウム塩250mgを粉末のまま充てんする。用時、蒸留水約

3~4mlを添加して注射剤とする。

製剤例2(錠剤)

化合物(14)のナトリウム塩	250mg
乳糖	250mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg
1錠	511mg

上記の成分を混合し、常法により打錠して錠剤とした後、必要に応じて常法により糖衣もしくはフィルムコーティングして糖衣錠もしくはフィルムコーティング錠とする。

製剤例3(トローチ剤)

化合物(14)のナトリウム塩	200mg
白糖	770mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5mg
ステアリン酸マグネシウム	20mg
香料	5mg
1錠	1000mg

上記の成分を混合し、常法により打錠してトローチ剤とする。

製剤例6(散剤)

(1) 化合物(14)	200mg
乳糖	800mg
計	1000mg
(2) 化合物(14)のナトリウム塩	250mg
乳糖	750mg
計	1000mg

(1)および(2)のそれぞれにつき、上記の成分を混合して散剤とする。

製剤例7(坐剤)

化合物(14)	500mg
ウイテップソールH-12 (ダイナマイト・ノーベル社製)	700mg
1坐剤	2200mg

上記の成分を混合し、これを常法により坐剤とする。

特許出願人 日本レグリー株式会社

代理人 弁理士 小田島 平 吉

同 弁理士 江 角 洋 治



製剤例4(カプセル剤)

(1) 化合物(14)	500mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg
1カプセル	510mg
(2) 化合物(14)のナトリウム塩	250mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
1カプセル	255mg

(1)および(2)のそれぞれにつき、上記の成分を混合し、これを通常の硬ゼラチンカプセルに充てんしてカプセル剤とする。

製剤例5(ドライシロップ剤)

化合物(14)	220mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2mg
白糖	793mg
香料	5mg
計	1000mg

上記の成分を混合してドライシロップ剤とする。